

# Megelőzhető-e a daganat kiújulás a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kezelésével?

Kocsis Judit  
2017 június 8.  
Hajdúszoboszló

# Melyek a rizikófaktorok?

## Közös rizikófaktorok

- Életkor
- Fizikai aktivitás hiánya
- Obesitas
- Dohányzás
- Túlzott alkohol fogyasztás
- Diabetes, inzulin rezisztencia
- Alacsony D vitamin szint (?)
- Hypertonia (?)

## ASCO 2016 guideline for prevention and monitoring cardiac dysfunction

- Életkor (60 év)
- High dose antraciklin
- High dose radiotherapy
- Dohányzás
- Diabetes
- Dyslipidaemia
- Obesitas
- Borderline low cardiac function
- Billentyű betegség
- Anamnézisben MI

# Életkor

- Daganattal diagnosztizált páciensek 5 éves túlélése folyamatosan emelkedik
- 49%-ról 69%-ra elmúlt 30 év alatt (USA)
- 2020-ra 31%-kal nő a túlélők aránya (18 millió)
- Kétharmaduk 65 év feletti
- Ezzel párhuzamosan a CVD incidencia is nő

## Hógolyó effektus

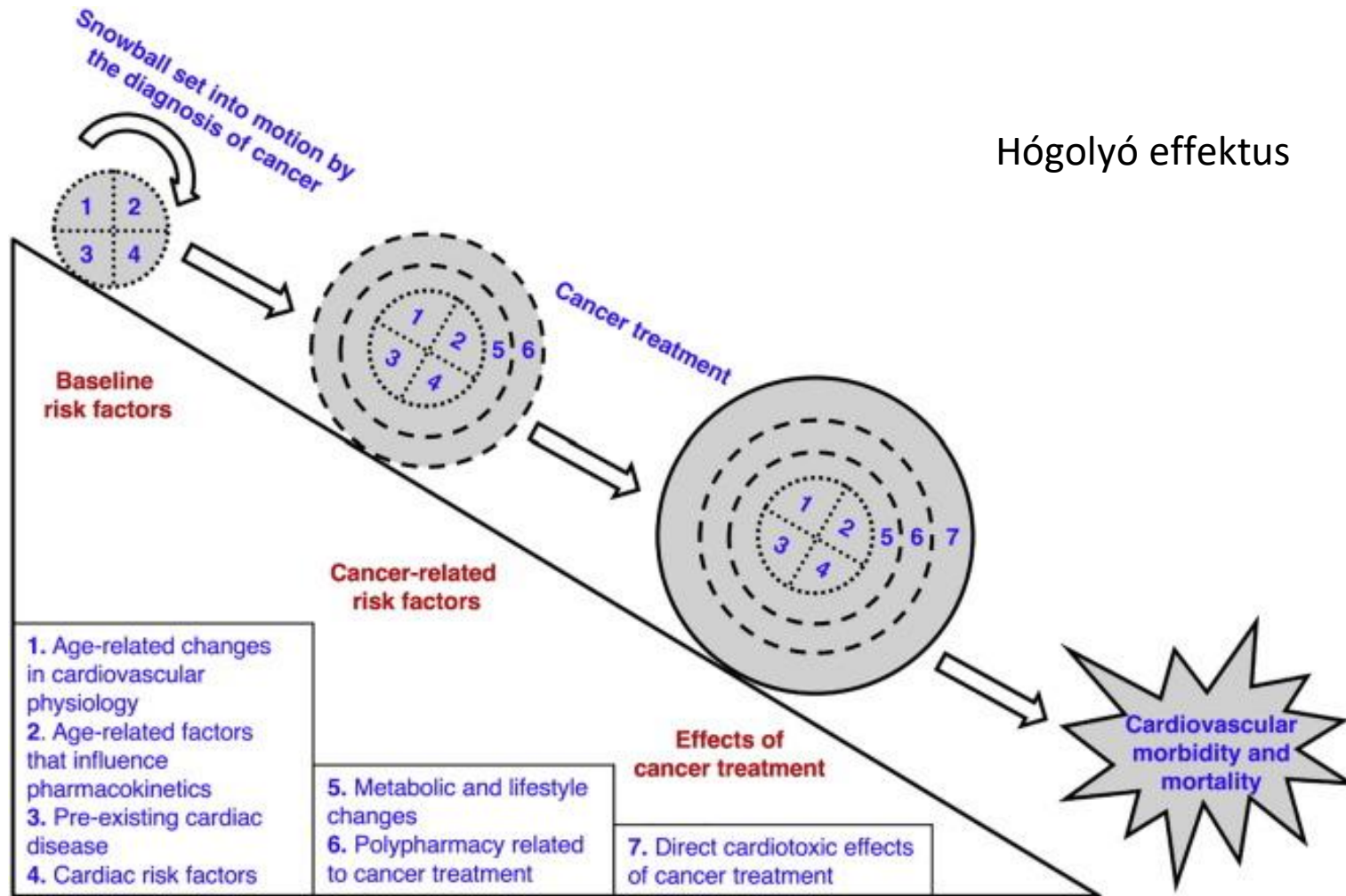


Fig. 1. The "snowball effect" resulting in cardiovascular complications of cancer therapy in older adults.

CV rizikófaktorok és daganat  
kialakulása/recidivája közötti  
összefüggések

# Obesitas, metabolikus szindróma és BC kimenetele közötti negatív összefüggés

VOLUME 34 • NUMBER 35 • DECEMBER 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

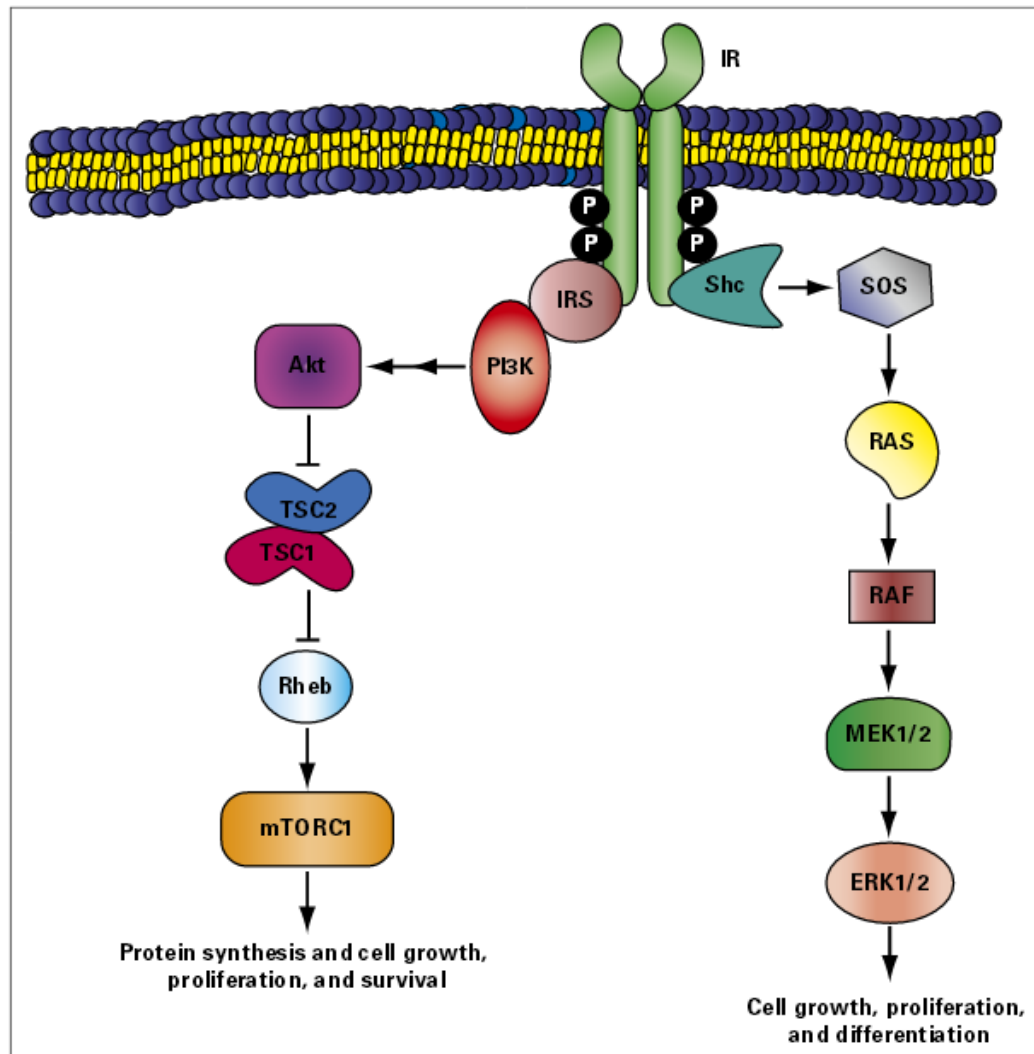
Association of Obesity-Related Metabolic Disruptions With Cancer Risk and Outcome

*Ana Elisa Lohmann, Pamela J. Goodwin, Rowan T. Chlebowski, Kathy Pan, Vuk Stambolic, and Ryan J.O. Dowling*

- Metabolikus és zsírszöveti faktorok (inzulin, glukóz, adipokinek stb. )
- Inzulin kiemelt szerepe
- Zsírszövet tömegével járó gyulladás
- Emlőrák esetén zsírszövet ösztrogén termelése (aromatáz enzim aktivitás emelkedik)

# Inzulin szerepe

- Inzulin stimulálja a jelátviteli útvonalat
- Az aktiváció eredménye emlőrák sejtekben fehérje termelés, sejtosztódás, túlélés



# Emlőrák kiújulása a rizikófaktorok függvényében



# Hormonszintek és emlőrák lefolyása közötti összefüggés

**Table 2.** Studies of Sex Hormones and BC Outcome

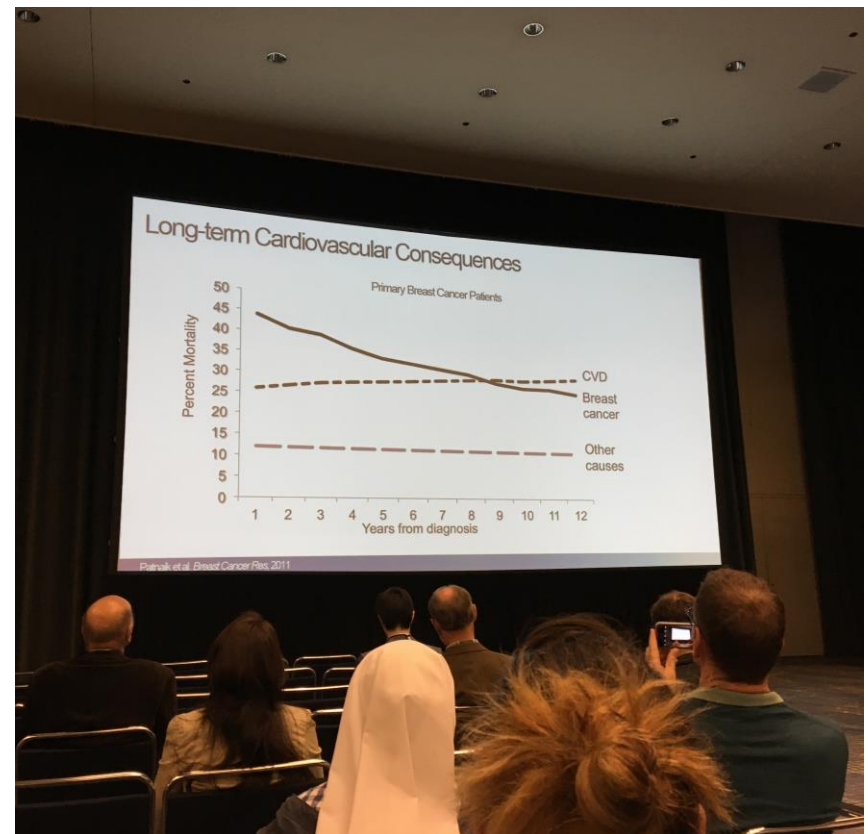
Study	Sample	Steroids Measured	Follow-Up	Outcomes	Results
Lønning et al, <sup>60</sup> 1996	92 postmenopausal women with relapsed BC	E1, E2, E1S; samples obtained at relapse	Not stated	DFI; length of DFI in the subgroup of patients in whom this extended > 2 years (DFI)	E1S ( $P < .025$ ) and E1S/E1 ratio ( $P < .005$ ) correlated negatively with DFI; E1S ( $P < .025$ ) and E2 ( $P < .05$ ) and E2/E1 and E1S/E1 ratios ( $P < .05$ ) correlated negatively with DFS
Holmberg et al, <sup>61</sup> 2001	774 pre- and postmenopausal women with BC	E2; samples obtained 1-2 days preoperatively	5,435 person-years	BC-specific mortality	Only premenopausal women with E2 > 500 pmol/L had tendency for improved prognosis (HR, 0.7; NS)
Micheli et al, <sup>62</sup> 2007	194 postmenopausal women with T1-2N0M0 BC	Testosterone; samples obtained 3 months after surgery	14 years	Event-free survival (any cancer)	High testosterone ( $\geq 0.40$ ng/mL) was associated with lower BC event-free survival (adjusted HR, 2.05; 95% CI, 1.28 to 3.27); high testosterone was also associated with higher risk of BC events, relapse, and second primary cancer (adjusted HR, 1.77; 95% CI, 1.06 to 2.96)
Kim et al, <sup>63</sup> 2013	313 postmenopausal women with BC	E2, FSH; samples obtained within 3 months before surgery	52 months	Metastasis-free survival	In ER-negative tumors, high E2 level was associated with worse metastasis-free survival (HR, 3.32; 95% CI, 1.05 to 10.51; $P = .04$ )
Benn et al, <sup>64</sup> 2015	4,716 women in the Copenhagen City Heart Study	E2 (measured in 4,600 patients); testosterone (measured in 4,716 patients); samples obtained at baseline study entry	19 years	Ischemic heart disease or death from any cause; 144 BC deaths were reported	Highest testosterone quintile (with middle as reference) had an increased risk of BC death (HR, 1.55; 95% CI, 0.81 to 2.97; $P = .06$ ); E2 was not associated with risk of BC death
Duggan et al, <sup>65</sup> 2016	358 postmenopausal women with stage I-III BC	E1, E2, testosterone, SHBG; samples obtained 30 months after diagnosis	14.5 years	BC-specific mortality and all-cause mortality	Log-transformed SHBG was associated with reduced BC-specific mortality (HR, 0.48; 95% CI, 0.26 to 0.89) and all-cause mortality (HR, 0.64; 95% CI, 0.43 to 0.97); E1 was associated with reduced BC-specific mortality for ER-negative tumors (HR, 0.16; 95% CI, 0.05 to 0.63); testosterone was not associated with BC-specific mortality

Abbreviations: BC, breast cancer; DFI, disease-free interval; DFS, disease-free survival; E1, estrone; E2, estradiol; E1S, estrone sulfate; ER, estrogen receptor; FSH, follicular-stimulating hormone; HR, hazard ratio; NS, not significant; SHBG, sex hormone binding globulin.

# Emlőrák és CVD kockázat

## CVD a vezető halálok korai emlőrákból gyógyult betegeknél

- Elsősorban az idősebb (65 év feletti), rizikófaktorokkal rendelkezők veszélyeztetettek
- Okok: daganatellenes kezelések hatásai (antracyclin, taxán, Her2 gátlók, RT, endokrin terápia)
- BC incidenciája nő
- Terápiák fejlődnek
- Egyre több túlélő!



# Fizikai aktivitás és CV rizikó kockázat korai emlőrák után

- Egyre több megfigyeléses vizsgálat igazolja a DG utáni aktív mozgás jótékony, halálozást csökkentő hatását <sup>1,2</sup>
- Összoki halálozás HR: 0.52 (0.43 to 0.64, 95% CI) <sup>1</sup>
- CVD események és CV halálozás kockázat csökkenése mind a szívelégtelenség, mind a CAD esetében hasonló<sup>3</sup>
- 
- Mozgással járó CAD rizikócsökkenés mértéke megegyezik az általános populációnál megfigyelttel

1: Lahart IM et al: *Acta Oncol* 54:635-654, 2015

2: Ballard-Barbash R et al.: *J Natl Cancer Inst* 104:815-840, 2012

3: Lee W Jones. *JCO* 34:2743-2749. 2016

# ASCO 2017 jún. 2-6. Chicago

## Exercise Training to Off-Set the "Multiple-Hit"



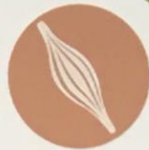
Pulmonary diffusion  
• no change



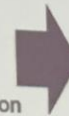
Cardiac function  
• stroke volume↑  
• heart rate↓  
• cardiac output↑



Arterial/endothelial function  
• nitric oxide↑  
• angiogenic factors↑



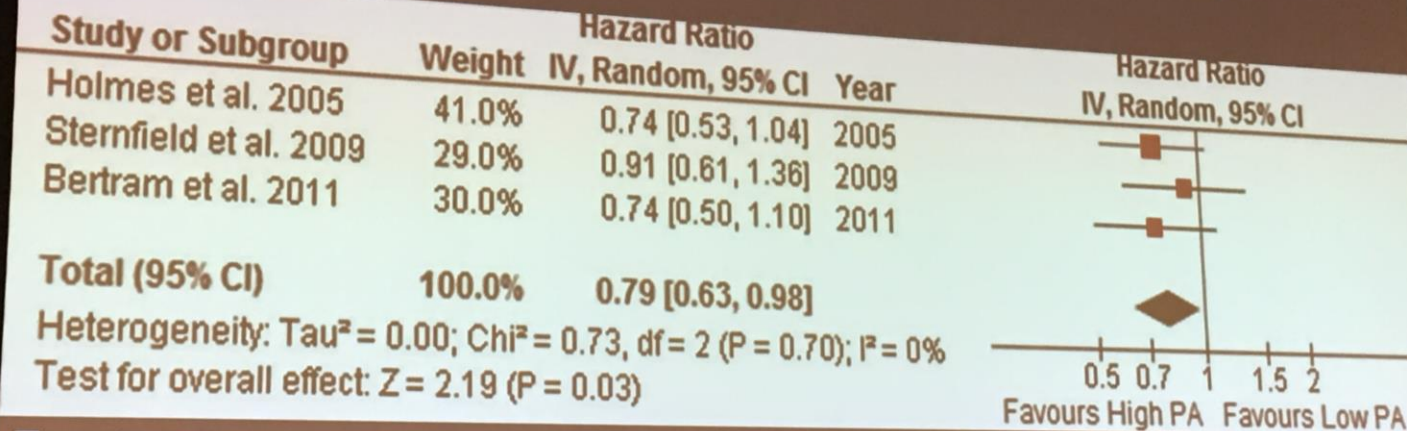
Skeletal muscle function  
• mitochondrial size & number↑  
• capillarization↑



**Whole-body cardiovascular performance**

- Cardiac
- Blood / peripheral resistance
- Muscle oxidative capacity

# Post-diagnosis Physical Activity and Breast Cancer Events in Survivors



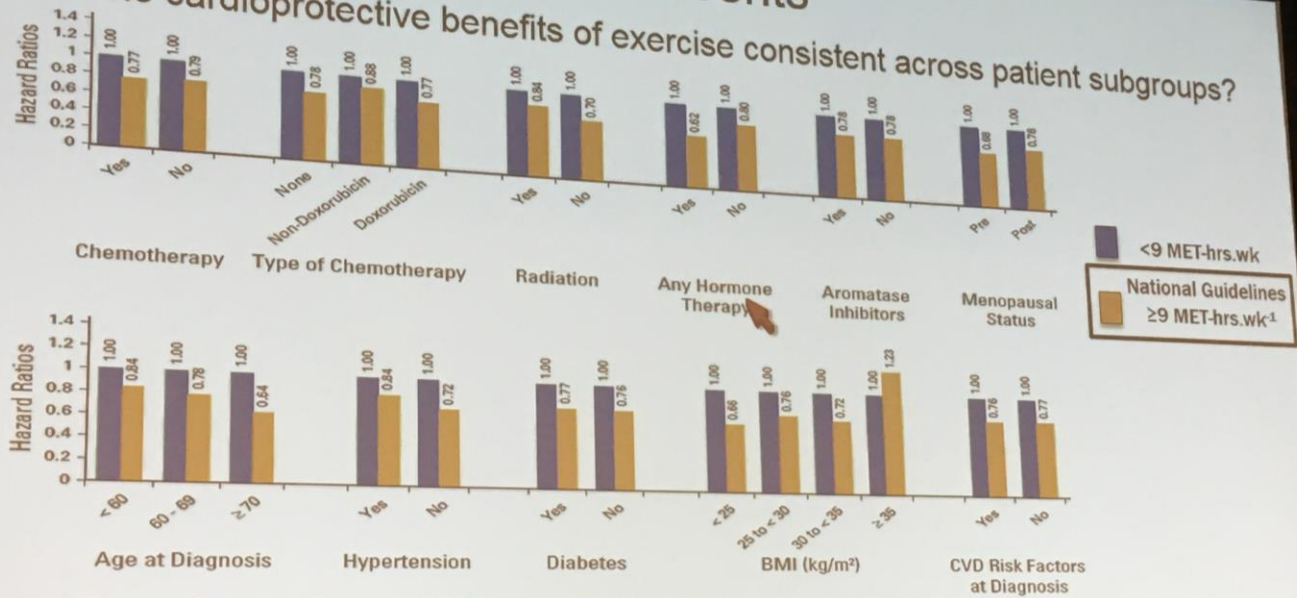
Events = Recurrences and new breast cancers

Lahart IM, et al Acta Oncol 2015.



# Exercise Exposure & CVD Events

- Are the cardioprotective benefits of exercise consistent across patient subgroups?



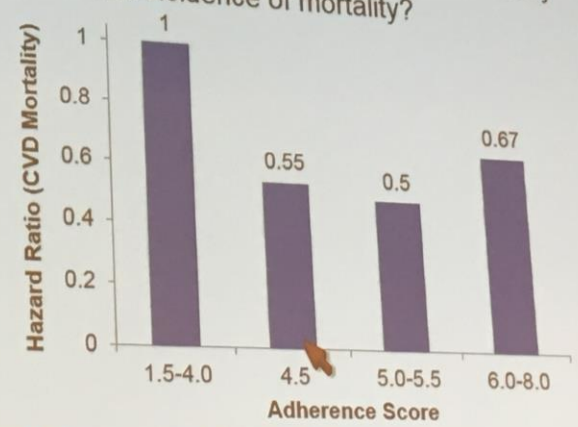
- Exercise reduces CV events independent of anticancer therapy*
- Exercise reduces CV events independent of CV risk profile*

# Diet + Exercise & CVD Events

Iowa Women's Health Study

- Is adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research dietary and physical activity guidelines associated with decreased incidence of mortality?

- **Patients:** Cancer: n=2,017 (938 BC)
- **Adherence score:** 0-8
- **Median f/up:** 5.4 yrs
- **CVD mortality**



• Adherence to the WCRF/AICR guidelines was associated with lower all-cause mortality among older female cancer survivors

# How to Prevent / Treat CVD in Women with Breast Cancer?

## Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors

Cheryl L. Rock, PhD, RD<sup>1</sup>; Colleen Doyle, MS, RD<sup>2</sup>; Wendy Demark-Wahnefried, PhD, RD<sup>3</sup>; Jeffrey Meyerhardt, MD, MPH<sup>4</sup>; Kerry S. Courneya, PhD<sup>5</sup>; Anna L. Schwartz, FNP, PhD, FAAN<sup>6</sup>; Elias V. Bandera, MD, PhD<sup>7</sup>; Kathryn K. Hamilton, MA, RD, CSO, CDN<sup>8</sup>; Barbara Grant, MS, RD, CSO, LD<sup>9</sup>; Marji McCullough, ScD, RD<sup>10</sup>; Tim Byers, MD, MPH<sup>11</sup>; Ted Gansler, MD, MBA, MPH<sup>12</sup>

Cancer survivors are often highly motivated to seek information about food choices, physical activity, and dietary supplements to improve their treatment outcomes, quality of life, and overall survival. To address these concerns, the American Cancer Society (ACS) convened a group of experts in nutrition, physical activity, and cancer survivorship to evaluate the scientific evidence and best clinical practices related to optimal nutrition and physical activity after the diagnosis of cancer. This report summarizes their findings and is intended to present health care providers with the best possible information with which to help cancer survivors and their families make informed choices related to nutrition and physical activity. The report discusses nutrition and physical activity guidelines during the continuum of cancer care, briefly highlighting important issues during cancer treatment and for patients with advanced cancer, but focusing largely on the needs of the population of individuals who are disease free or who have stable disease following their recovery from treatment. It also discusses select nutrition and physical activity issues such as body weight, food choices, food safety, and dietary supplements; issues related to selected cancer sites; and common questions about diet, physical activity, and cancer survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62:242-274. © 2012 American Cancer Society.

Rock et al. *CA Cancer J Clin*, 2012

**CA**  
A Cancer Journal for Clinicians

### Recommendations:

- Avoid inactivity and aim to exercise  $\geq 150$  mins/wk (both during & following therapy)
- Consume a healthy diet with emphasis on plant foods

NCCN

## Survivorship: Healthy Lifestyles, Version 2.2014

### Clinical Practice Guidelines in Oncology

Crystal S. Denlinger, MD; Jennifer A. Ligibel, MD; Madhuri Are, MD; K. Scott Baker, MD, MS; Wendy Demark-Wahnefried, PhD, RD; Don Dizon, MD; Debra L. Friedman, MD, MS; Mindy Goldman, MD; Lee Jones, PhD; Allison King, MD; Grace H. Ku, MD; Elizabeth Kvale, MD; Terry S. Langbaum, MAS; Kristin Leonardi-Warren, RN, ND; Mary S. McCabe, RN, BS, MS; Michelle Melisko, MD; Jose G. Montoya, MD;

Delinger et al. *NCCN*, 2014



# Változik-e a terápia fejlődésével az emlőrákból gyógyult betegek CV kockázata?

- **Csökkentő tényezők:**

- Antracyclin mentes protokollok (de-escalatio)
- Modern sugárterápia
- Her2 gátló adjuváns kezelés rövidebb alkalmazása (?)

- **Növelő tényezők:**

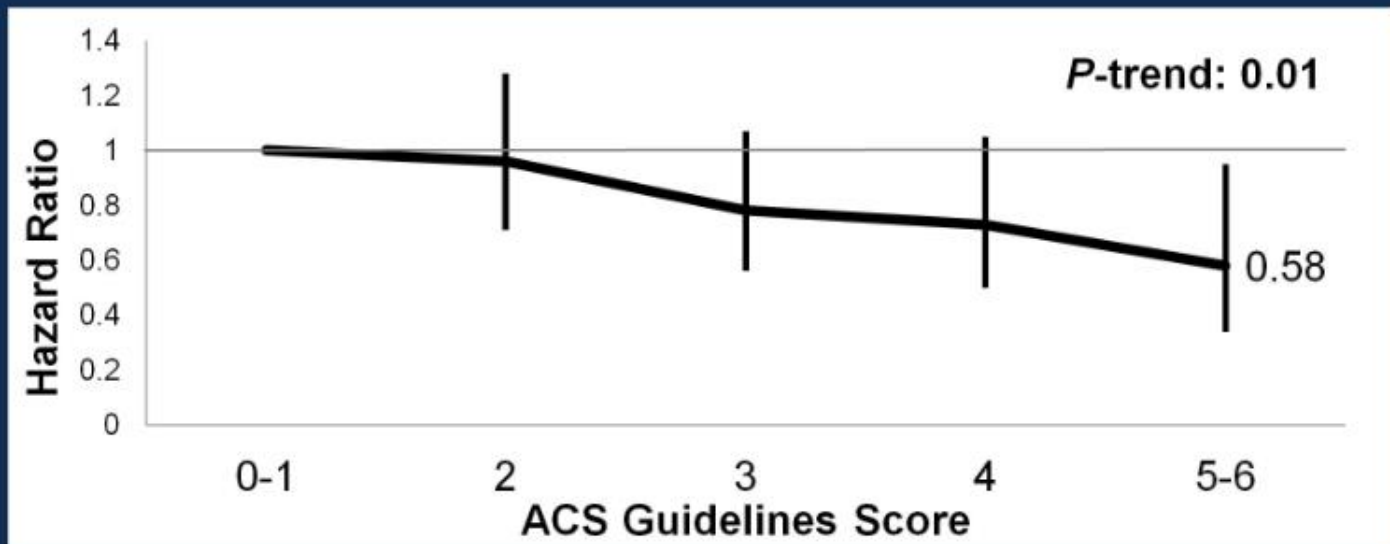
- Agresszívebb protokollok a nagy kockázatú betegeknél (dose-dense KT)
- Taxán kombinációk terjedése
- Aromatáz gátlók , extended adjuváns ET
- Egyéb célzott terápiák bevezetése (pl. CDK4/6 gátlók-adjuvánst studyk!!)
- Valamennyi kezelés eltérő CV mellékhatást okozhat

- **A korszerűbb terápiáknak köszönhetően a túlélés esélye egyre magasabb**
- **Ennek ára a CV rizikó folyamatos fennállása!!**

# Colorectalis daganat és túlélés

# ACS által javasolt életmód csökkenti a kiújulás/halálozás kockázatát

ACS Nutrition and Physical Activity Guideline adherence and **Overall Survival** after colon cancer (n=992)



# Következtetések 7év követés után

## Conclusion

Colon cancer patients who:

- Had a healthy body weight
- Engaged in regular physical activity
- Ate a diet rich in a variety of vegetables & fruits, chose whole grains over refined grains, limited red & processed meats
- Limited alcohol to 2 drinks/d for men or 1 drink/d for women

had 51% lower risk of death and 36% lower risk of recurrence compared to patients who did not engage in these behaviors.



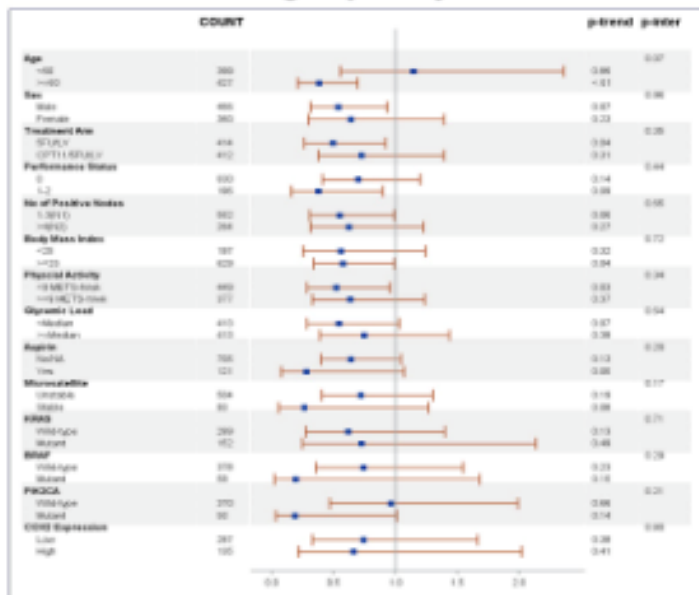
# Csothéjasok rendszeres fogyasztása csökkenti a CRC kiújulását (CALGB89803 study)

Hetente legalább 56 gramm csonthéjas magvak fogyasztása (pl. mogyoró, mandula, pekán- és kesudió)

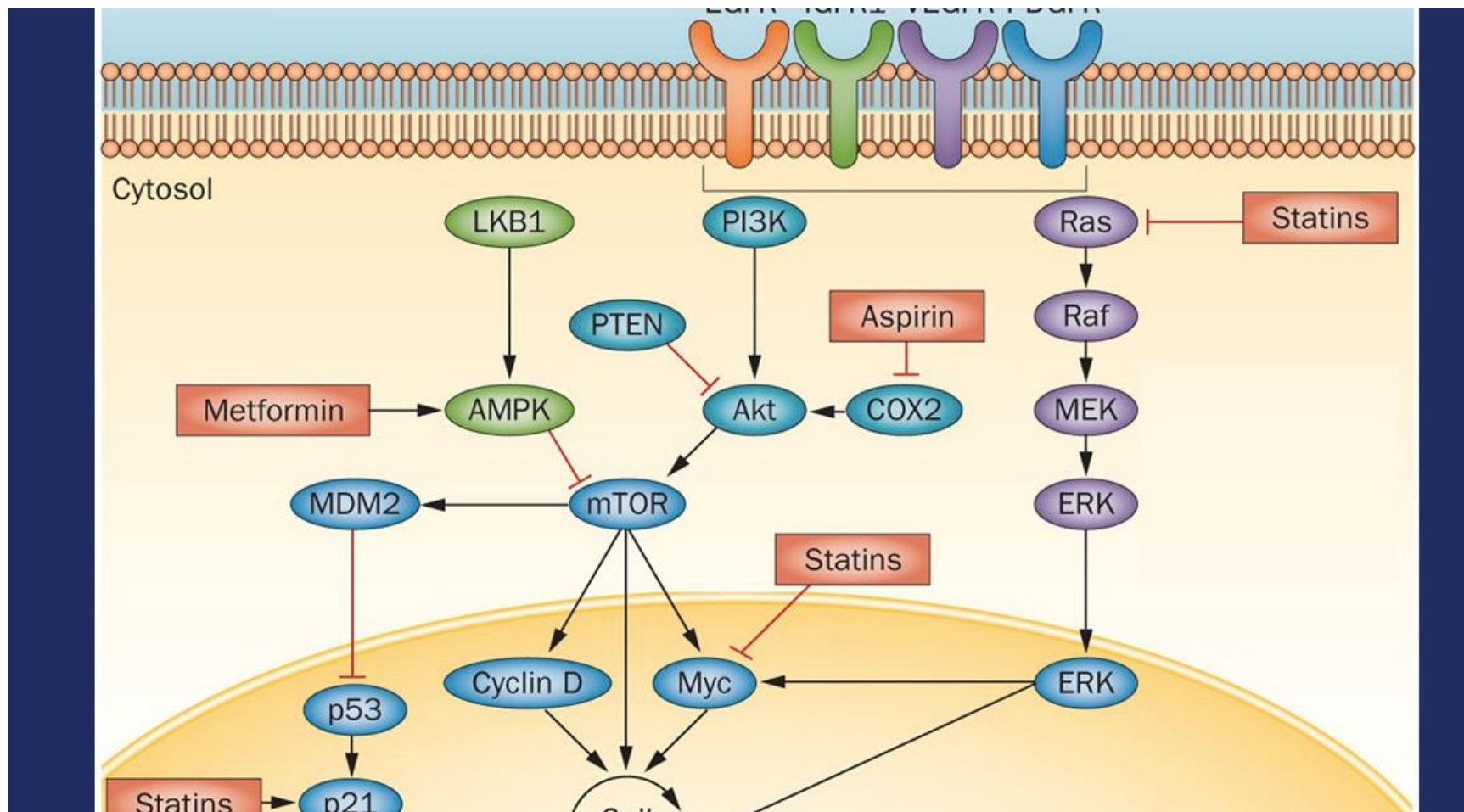
III-as stádium CRC n=826

42%-kal csökkent a kiújulás esélye  
57%-kal a halálozás kockázata

Subgroup Analysis



# Gyógyszeres prevenció



# Aspirin és CRC

- **Előnyök**

- Számos bizonyíték hogy a nagyobb dózisú hosszútávú ASA szedés csökkenti az adenomatosus polyp kialakulását
- Alacsony dózisban nem csökken a CRC incidencia
- Evidencia arra, hogy a CVD prevenciónál nagyobb dózisban szedve valószínűleg csökkenti a CRC kialakulását
- Elsősorban hosszú távú szedés esetén
- Gyenge bizonyíték arra, hogy a CRC halálozást csökkenti az ASA használat

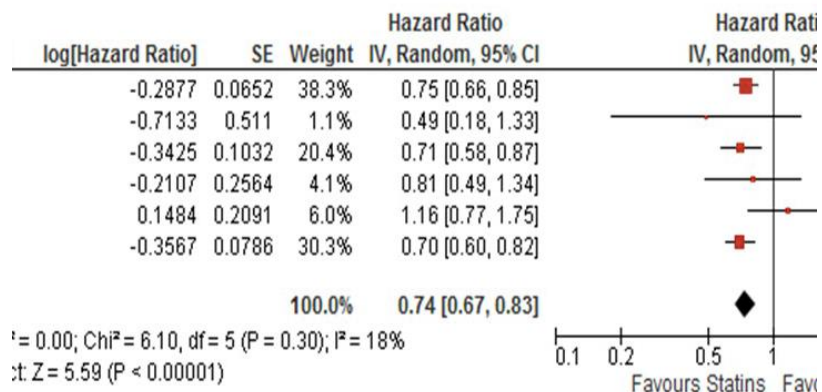
- **Hátrányok**

- GI vérzés incidenciája dózis függő módon nő
- Vérzéses stroke incidenciája nő
- Összességében jó bizonyítékok a mérsékelt veszélyekre



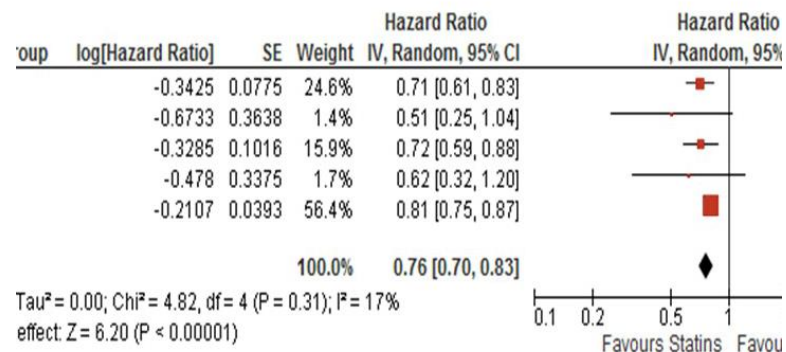
# Statin szedése csökkenti az összoki és CRC specifikus halálozást

## Statin use and Overall Survival in patients with



**Adjusted HR (95% CI): 0.74 (0.67 – 0.83)**  
 **$I^2$  statistic= 18%**

## Statin use and CRC-specific Survival in patients with



**Adjusted HR (95% CI): 0.74 (0.70 – 0.83)**  
 **$I^2$  statistic= 17%**



# Áttétes CRC esetén a fizikai aktivitás növeli a túlélést (CALGB80405 study)

		Physical Activity (Total MET h/w)				P for trend*
		<3	3-8.9	9-17.9	≥18	
	Median (range)	0.4 (0.0-2.9)	5.5 (3.0-9.0)	13.5 (9.0-17.9)	34.2 (18.0-123.1)	-
<b>OS</b>	Event/N	471/566	233/293	119/149	158/223	
	Unadjusted	1 (Referent)	0.86 (0.74 to 1.01)	0.84 (0.69 to 1.03)	0.71 (0.59 to 0.85)	0.0003
	Adjusted	1 (Referent)	0.92 (0.78 to 1.08)	0.86 (0.70 to 1.06)	0.81 (0.67 to 0.98)	0.03
<b>PFS</b>	Event/N	529/566	277/293	141/149	197/223	
	Unadjusted	1 (Referent)	0.99 (0.85 to 1.14)	0.83 (0.69 to 0.99)	0.79 (0.67 to 0.93)	0.003
	Adjusted	1 (Referent)	1.02 (0.88 to 1.18)	0.83 (0.68 to 1.01)	0.84 (0.71 to 1.00)	0.03

Prosztatarák, CVD, túlélés

# Prosztatadaganat túlélők CV kockázata

- A leggyakoribb nem daganatos halálok túlélők között a CV halálozás
- Leggyakoribb az androgén deprivációs terápia (kémiai kasztráció, LHRH analógok és antagonisták) kapcsán
- Ellentmondásos eredmények
  
- Ennek ellenére az ADT terápia potenciális előnyei meghaladják a kockázatokat amennyiben **megfelelő indikációval** alkalmazzák
  
- SEER adatbázis: 73,000 férfi ADT terápia mellett
- AMI kockázata HR: 1.11, (95% CI 1.01-1.21)
- Koszorúér betegség HR: 1.20, (95% CI 1.15-1.26)
- Hirtelen szívhalál HR: 1.16 ( 95% CI 1.05-1.27)
  
- Más vizsgálatok ezt nem erősítették meg

# ADT hatása a CV rizikófaktorokra

Outcome	Finding	Comment
Obesity	Increased fat mass	Fat accumulation is primarily subcutaneous fat
Serum lipids	Increased LDL cholesterol and triglycerides	HDL cholesterol is also increased
Insulin sensitivity	Increased fasting plasma insulin and decreased insulin sensitivity	Small increase in glycosylated hemoglobin

LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein.  
*Modified from: Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the*

# CV prevenció prostatadaganat túlélőknél

- AHA+ACS+AUA konszenzus 2010
- Secunder prevenció a túlélőknél, elsősorban az ADT kezelésben részesült/részesülőknél
  
- Statin kezelés (LDL <70 to 100 mg/dL, kiindulási CV rizikó függvényében)
- Antihipertenzív kezelés, ha szükséges (<130 -140/80 to 90 mmHg)
- Optimális vércukorszint csökkentés amennyiben DM van az anamnézisben
- Azspirin (81 mg/nap) ha fennáll CV rizikófaktor
- Dohányzásról leszoktatás

# Egyéb daganatok, ahol a gyógyulás vagy a hosszú távú várható túlélés jelentős

- Gyerekkori hematológiai és solid tumorok
- Csírasejtes daganatok (here)
- Hematológiai malignitások
- Nőgyógyászati tumorok
- Vese-daganat
- Melanoma
- Fej-nyaki daganat
- Sarcoma (osteosarcoma)
- Ritka tumorok
- ...

# Összefoglalás

- Egyre több a bizonyíték, mely szerint a közös rizikófaktorok befolyásolása a daganatos halálozást (is) képes jelentősen csökkenteni a daganatos túlélők illetve daganattal élők között
- Legtöbb bizonyíték az emlőrák esetében áll rendelkezésre:  
**fizikai aktivitás + étrend**
- A betegek eddiginél sokkal tudatosabb követése/gondozása/oktatása szükséges (onkológus, kardiológus, háziorvos ??)